



Rec'd FCT/PTO 14 JAN 2005  
P/CH 03 / 00 435 #2

**SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT**  
**CONFÉDÉRATION SUISSE**  
**CONFEDERAZIONE SVIZZERA**

REC'D 08 JUL 2003	
WIPO	PCT

### **Bescheinigung**

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

### **Attestation**

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

### **Attestazione**

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, 0.2. Juli 2003

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum  
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle  
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren  
Administration des brevets  
Amministrazione dei brevetti

  
Heinz Jenni







Patentgesuch Nr. 2002 1242/02

HINTERLEGUNGSBESCHEINIGUNG (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:

Verfahren zur Einführung einer 1,2-Doppelbindung bei 3-Oxo-4-azasteroidverbindungen.

Patentbewerber:

Siegfried AG

4800 Zofingen

Vertreter:

Braun & Partner Patent-, Marken-, Rechtsanwälte

Reussstrasse 22

CH-4054 Basel

Anmeldedatum: 16.07.2002

Voraussichtliche Klassen: C07J



Universität Bonn  
Erziehungswissenschaftliche  
Fakultät III  
Erziehungswissenschaftliche  
Fakultät III

134300

P999CH

Siegfried AG

16. Juli 2002 / sz



Verfahren zur Einführung einer 1,2-Doppelbindung bei  
3-Oxo-4-azasteroidverbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Einführung einer 1,2-Doppelbindung bei 3-Oxo-4-azasteroiden durch Dehydrierung von in 1,2-Stellung gesättigten 3-Oxo-4-azasteroiden, insbesondere durch Dehydrierung von 17 $\beta$ -substituierten 3-Oxo-4-azasteroiden, zur Herstellung der entsprechenden 17 $\beta$ -substituierten 3-Oxo-4-azasteroide, welche in der 1,2-Stellung eine Doppelbindung aufweisen.

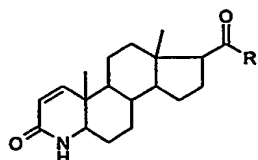
Aus EP 0 155 096 ist es bekannt, 17 $\beta$ -substituierte 4-Aza-5- $\alpha$ -Androstane mit einer 1,2-Doppelbindung herzustellen, indem man die entsprechende 1,2-Dihydroverbindung mittels Benzol-Seleninsäureanhydrid oxydiert. Weitere Verfahren zur Einführung einer 1,2-Doppelbindung bei 17 $\beta$ -substituierte 4-Aza-5- $\alpha$ -androstanen sind beispielsweise auch in EP 0 298 652, EP 0 428 366 und EP 0 473 225, beschrieben. 17 $\beta$ -substituierte 4-aza-5- $\alpha$ -Androstane mit einer 1,2-Doppelbindung sind vielseitig eingesetzte pharmazeutisch wirksame Verbindungen. Von besonderer Bedeutung ist 17 $\beta$ -(N-tert.-Butylcarbamoyl)-4-aza-androst-1-en-3-on (Finasterid), welches beispielsweise als 5- $\alpha$ -Reduktase-Hemmer zur Behandlung von benigner Prostata-Hyperplasie bzw. von alopecia androgenetica verwendet wird. Die bekannten Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen haben spezifische Nachteile, so dass ein Bedürfnis für verbesserte alternative Verfahren besteht. Die vorliegende Erfindung betrifft solch ein alternatives Herstellungsverfahren.

Die vorliegende Erfindung ist in den Patentansprüchen definiert. Die vorliegende Erfindung betrifft ein Ver-



fahren zur Herstellung von 17 $\beta$ -substituierten 4-Aza-androst-1-en-3-on-Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

5



(I)

worin

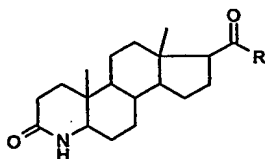
R gegebenenefalls substituiertes, lineares oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkenyl; Phenyl oder Benzyl; einen Rest -OR<sub>1</sub>, oder einen Rest -NHR<sub>1</sub>, oder einen Rest -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> gegebenenefalls substituiertes, lineares oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkenyl, oder gegebenenefalls substituiertes Phenyl;

R<sub>2</sub> Methyl, Ethyl oder Propyl; oder -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring,

bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man

(A) in die 3-Keto-4-aza-Gruppierung (Lactamgruppierung) einer Verbindung der allgemeinen Formel (II):



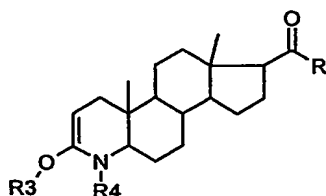
(II)

25

Schutzgruppen einführt, so dass eine Verbindung der



allgemeinen Formel (III) entsteht:



(III)

5

worin

$R_3$  Trialkylsilyl, oder zusammen mit  $R_4$  den Rest  
-C(O)-C(O)-und

- 10  $R_4$  Alkyloxycarbonyl oder Phenylloxycarbonyl, vorzugsweise  
Boc (= tert.-Butyloxycarbonyl); oder Trialkylsilyl,  
oder zusammen mit  $R_3$  den Rest -C(O)-C(O)-, bedeuten,

- (B) die [gemäss Schritt (A)] erhaltene Verbindung in  
15 Gegenwart (i) eines Palladiumsalzes, vorzugsweise  $\text{PdCl}_2$ ,  
 $\text{Pd}(\text{dppe})_2$ , [dppe = bis-(1,2-biphenylphosphino)ethan],  
 $\text{Pd}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{dppe})(\text{OAc})_2$ ,  $\pi$ -Allyl-Pd-Komplexe,  
vorzugsweise  $\pi$ -Allyl-Pd-chlorid Dimer, und in Gegenwart von  
(ii) gegebenenfalls substituiertem Benzochinon, Allyl-  
20 methylcarbonat, Allylethylcarbonat und/oder Allylpropyl-  
carbonat, umgesetzt, wobei die  $\Delta^1$ -Doppelbindung in 1-/2-  
Stellung eingeführt wird, und

(C) die Schutzgruppen  $R_3$  und  $R_4$  entfernt.

25

- R bedeutet vorzugsweise lineares oder verzweigtes ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-  
Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder n-  
Butyl, sec.-Butyl oder tert.-Butyl, vorzugsweise tert.-  
Butyl; oder einen Rest  $-\text{OR}_1$ , oder ein Rest  $-\text{NHR}_1$ , oder ein  
30 Rest  $-\text{NR}_1\text{R}_2$ . Bevorzugt ist der Rest  $-\text{NHR}_1$ .



$R_1$  bedeutet vorzugsweise lineares oder verzweigtes ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, sec.-Butyl oder tert.-Butyl, vorzugsweise tert.-Butyl.

5 Im Rest  $-NR_1R_2$  bedeutet  $R_2$  vorzugsweise Methyl.

Der Substituent  $-NR_1R_2$  als 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring bedeutet vorzugsweise einen Rest von Piperidin oder Pyrrolidin.

10

Bevorzugt ist der Substituent  $-NHR_1$ , worin  $R_1$  tert.-Butyl bedeutet.

15  $R_3$  bedeutet vorzugsweise Trimethylsilyl, oder zusammen mit  $R_4$  den Rest  $-C(O)-C(O)-$ .

$R_4$  bedeutet vorzugsweise Boc, Trimethylsilyl, oder zusammen mit  $R_3$  den Rest  $-C(O)-C(O)-$ . Vorzugsweise bedeutet  $R_4$  Boc oder zusammen mit  $R_3$  den Rest  $-C(O)-C(O)-$ .

20

$R_4$  als Alkyloxycarbonyl bedeutet vorzugsweise Isobutyloxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl, tert.-Amyloxycarbonyl, Cyclobutyloxycarbonyl, 1-Methylcyclobutyloxycarbonyl, Cyclopentyloxycarbonyl, Cyclohexyloxycarbonyl, 1-Methylcyclohexyl, vorzugsweise tert.-Butyloxycarbonyl.

25

Zur Einführung der Schutzgruppe Trialkylsilyl, d.i. zur Silylierung der NH-Gruppe und/oder des Sauerstoffatoms bzw. der OH-Gruppe [gemäss Schritt (A)] verwendet man vorzugsweise ein  $(Alkyl)_3Si(Halogen)$ , z.B.  $(CH_3)_3SiCl$ , oder Bistrimethylsilyltrihalogenacetamid, Bistrimethylsilylacetamid, Hexamethyldisilazan und/oder Bistrimethylharnstoff, vorzugsweise Bistrimethylsilyltrifluoroacetamid, oder ein Trialkylsilyl-trifluoromethansulfonat, vorzugsweise Trimethylsilyl-trifluoromethansulfonat. Die Reaktionsbedingungen für die Silylierung sind aus EP 0 473 226 bekannt.

35



Für die Einführung einer Schutzgruppe, worin  $R_3$  zusammen mit  $R_4$  den Rest  $-C(O)-C(O)-$  bedeuten, setzt man die Verbindung der allgemeinen Formel (II) bzw. die Laktam-  
5 gruppierung [gemäss Schritt (A)] mit Oxalylchlorid (Oxal-säurechlorid) oder Malonylchlorid (Malonsäurechlorid) um, wobei Oxalylchlorid bevorzugt ist. Die Reaktionsbedingungen für die Umsetzung mit Oxalylchlorid sind EP 0 428 366  
10 analog reagierender Verbindungen in analoger Weise anzuwenden.

Für die Einführung einer Schutzgruppe, worin  $R_4$  Alkyloxycarbonyl, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl (Boc) bedeu-  
15 tet, geht man in an sich bekannter Weise vor, indem man die Verbindung der allgemeinen Formel (II) z.B. mit Boc-Anhydrid (Boc-O-Boc)  $\{[(CH_3)_3C-O-C(O)]_2-O\}$  oder mit Boc-Carbat  $[(CH_3)_3C-O-C(O)-N(C_{1-4}-Alkyl)_2]$ , umsetzt. Dabei steht hier Boc stellvertretend für die anderen gleich  
20 reagierenden Verbindungen, das heisst Verbindungen, worin der tert.-Butylrest ersetzt ist durch einen andern gleich reagierenden Rest, wie beispielsweise die genannten Reste tert.-Amyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Solche analogen Reaktionen sind zahlreich in der Fachliteratur  
25 beschrieben. Bedeutet  $R_3$  Trialkylsilyl und  $R_4$  Boc, so führt man zuerst die Schutzgruppe Boc ein und silyliert anschliessend.

In Schritt (B) wird die gemäss Schritt (A) erhaltene  
30 Verbindung in Gegenwart (i) eines Palladiumsalzes und in Gegenwart von (ii) gegebenenfalls substituiertem Benzo-chinon, Allylmethylcarbonat, Allylethylcarbonat und/oder Allylpropylcarbonat, umgesetzt, wobei die  $\Delta^1$ -Doppelbindung in 1-/2-Stellung eingeführt wird. Als Palladiumsalz verwendet  
35 man vorzugsweise  $PdCl_2$ ,  $Pd(dppe)_2$ , [dppe = bis-(1,2-bi-phenylphosphino)ethan],  $Pd(dppe)Cl$ ,  $Pd(OAc)_2$ ,  $\pi$ -Allyl-Pd-



Komplexe, vorzugsweise  $\pi$ -Allyl-Pd-chlorid Dimer, und/oder Pd(dppe) (OAc)<sub>2</sub>.

Erklärungshalber kann zum Mechanismus der Katalyse ange-  
5 führt werden, dass eine Pd-Spezies am C-Atom in 2-Stellung  
unter Abspaltung der Sauerstoff-Schutzgruppe [z.B. der -  
Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-Gruppe] addiert. Eine anschliessende beta-Wasser-  
stoff-Abspaltung am C-Atom in 1-Stellung führt zur  
gewünschten  $\Delta^1$ -Doppelbindung in 1-/2-Stellung, und setzt  
10 eine weitere Palladium-Spezies frei, die in den katalyti-  
schen Zyklus zurück geführt wird. Hinweise für diesen  
Reaktionsmechanismus finden sich in Tetrahydron Letters,  
Seite 4783, (1984). Die vorliegende Erfindung ist aber  
nicht an diese Erklärung gebunden.

15 Als Chinon kann man auch ein substituiertes Chinon verwen-  
den, beispielsweise ein durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Halogen, Cyano  
oder Nitro substituiertes Chinon. Solche Chinone sind an  
sich bekannt.

20 In Schritt (C) wird dann die erhaltene Verbindung in die  
Verbindung der Formel (I) umgewandelt, indem man die  
eingeführten Schutzgruppen entfernt. Dies geschieht am  
einfachsten durch Behandlung mit einer geeigneten Säure,  
25 beispielsweise mit Ameisensäure, Essigsäure und/oder  
Trifluoressigsäure, vorzugsweise mit Trifluoressigsäure.

Als Lösungsmittel können zahlreiche organische wasserfreie  
Verbindungen verwendet werden, wie beispielsweise tert.-  
30 Butylalkohol, Diethylether, Aceton, Benzol, Dioxan, Tetra-  
hydrofuran, Chloroform, Dimethylformamid oder Pyridin.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.



Beispiel 1 (Substitution von Dihydrofinasterid mit Boc am Stickstoffatom der 3-Keto-4-aza-Gruppierung)

5 10 g (26,7 mMol) Dihydrofinasterid werden in Tetrahydrofuran (THF) vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Zur erhaltenen Suspension werden 15 ml (30 mMol) Lithium-diisopropylamid-Lösung (LDA-Lösung) zu dosiert und die klare Lösung ca. 30 Minuten gerührt. Dann wird eine Lösung aus  
10 6,7 g (30 mMol) Boc-Anhydrid in THF zu dosiert. Die Lösung lässt man nun auf Raumtemperatur (RT) erwärmen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man ein feuchtes gelbes Pulver, welches über Nacht im Trockenschrank gelagert und direkt in Beispiel 2 eingesetzt wird.

15

Beispiel 2 (Silylierung der in Beispiel 1 hergestellten Verbindung)

1 g (2,1 mMol) N-Boc-Dihydrofinasterid werden in THF  
20 gelöst. Zur klaren gelben Lösung gibt man unter Methanol-Eis-Kühlung 2,3 ml (4,6 mMol) LDA-Lösung. Die Suspension wird etwa 45 Minuten gerührt, worauf dieser 0.46 g (4,2 mMol) Trimethylchlorsilan (TMSCl) bei 18-20°C zugetropft wird. Die klare Lösung wird eingeeengt und der Rückstand in  
25 Heptan aufgenommen. Nach der Filtration wird das Filtrat und das erhaltene honigbraune Öl in der folgenden Stufe (Beispiel 3) eingesetzt.

Beispiel 3 (Einführung der  $\Delta^1$ -Doppelbindung)

30

0.145 g (0.65 mMol) Palladiumacetat werden mit 0.07 g (0.65 mMol) Benzochinon in Acetonitril gelöst und vorgelegt. 0.8 g (1.5 mMol) der Silylverbindung hergestellt gemäss Beispiel 3 werden in Acetonitril aufgenommen und bei einer  
35 Innentemperatur (IT) von 20-25°C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 8 Stunden gerührt und über Silicagel aufgearbeitet. Das erhaltene Produkt wird über Silicagel aufgearbeitet.



55-60°C eingeengt. Die resultierende Festsubstanz wird in Beispiel 4 eingesetzt.

Beispiel 4 (Entfernen der Schutzgruppen)

5

0.5 g der Festsubstanz aus Beispiel 3 werden mit 20 g (0.175 Mol) Trifluoressigsäure versetzt und etwa 15 Stunden am Rückfluss erhitzt. Dabei wird die Trifluoressigsäure als Reagens und als Lösungsmittel eingesetzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf eine Mischung von 300 g gesättigter Natriumbikarbonatlösung und 50 g Eis gegossen und mit 20 g Essigsäureethylester extrahiert. Das erhaltene Produkt wird als Finasterid identifiziert.

15 Beispiel 5 (Einführung der  $\Delta^1$ -Doppelbindung)

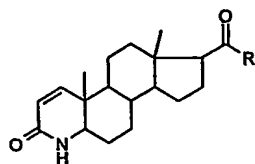
2.0 g (3.7 mMol) Silylenolether aus Beispiel 2 werden mit 1.29 g (11.1 mMol) Allylmethylcarbonat in Acetonitril gemischt. Die Mischung wird zu einer 60-70°C heissen Lösung aus 166 mg (0.74 mMol) Palladium-II-acetat in Acetonitril zugetropft. Nach 1-2 Stunden am Rückfluss wird wie in Beispiel 3 beschrieben aufgearbeitet. Es werden 3 g Festsubstanz erhalten.

25



Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 17 $\beta$ -substituierten 4-Aza-androst-1-en-3-on-Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



(I)

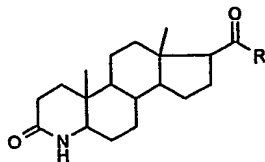
10

worin

- R gegebenenefalls substituiertes, lineares oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkenyl; Phenyl oder Benzyl; einen Rest -OR<sub>1</sub>, oder ein Rest -NHR<sub>1</sub>, oder ein Rest -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;
- 15 R<sub>1</sub> gegebenenefalls substituiertes, lineares oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkenyl, oder gegebenenefalls substituiertes Phenyl;
- R<sub>2</sub> Methyl, Ethyl oder Propyl; oder
- 20 -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring,

bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man

- (A) in die 3-Keto-4-aza-Gruppierung (Lactamgruppierung) einer Verbindung der allgemeinen Formel (II):

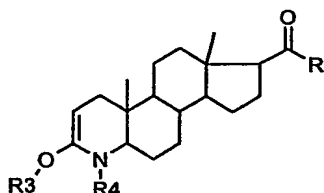


(II)

Schutzgruppen einführt, so dass eine Verbindung der



allgemeinen Formel (III) entsteht:



(III)

5

worin

R<sub>3</sub> Trialkylsilyl, oder zusammen mit R<sub>4</sub> den Rest C(O)-C(O)- und

10 R<sub>4</sub> Alkylloxycarbonyl, vorzugsweise tert.-Butyloxycarbonyl (Boc), oder Trialkylsilyl, oder zusammen mit R<sub>3</sub> den Rest -C(O)-C(O)-, bedeuten,

15 (B) die erhaltene Verbindung in Gegenwart (i) eines Palladiumsalzes, und in Gegenwart von (ii) gegebenenfalls substituiertem Benzochinon, Allylmethylcarbonat, Allyl-ethylcarbonat und/oder Allylpropylcarbonat, umgesetzt, und

(C) die Schutzgruppen R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> entfernt.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R lineares oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder n-Butyl, sec.-Butyl oder tert.-Butyl, vorzugsweise tert.-Butyl; oder einen Rest -OR<sub>1</sub>, oder ein Rest -NHR<sub>1</sub>, oder ein Rest -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, vorzugsweise  
25 einen Rest -NHR<sub>1</sub>, vorzugsweise -NH-tert.-Butyl, bedeutet.

30

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R<sub>1</sub> lineares oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,



vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, sec.-Butyl oder tert.-Butyl, vorzugsweise tert.-Butyl, bedeutet.

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass im Rest  $-NR_1R_2$  der Substituent  $R_2$  Methyl bedeutet.

5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Substituent  $-NR_1R_2$  als 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring einen Rest von Piperidin oder Pyrrolidin bedeutet.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_3$  Trimethylsilyl, oder zusammen mit  $R_4$  den Rest  $-C(O)-C(O)-$  bedeutet.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_4$  Alkyloxycarbonyl, vorzugsweise Isobutyloxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl, tert.-Amyloxycarbonyl, Cyclobutyloxycarbonyl, 1-Methylcyclobutyloxycarbonyl, Cyclopentyloxycarbonyl, Cyclohexyloxycarbonyl, 1-Methylcyclohexyloxycarbonyl, vorzugsweise tert.-Butyloxycarbonyl, bedeutet.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_4$  Boc, Trimethylsilyl, oder zusammen mit  $R_3$  den Rest  $-C(O)-C(O)-$ , vorzugsweise Boc oder zusammen mit  $R_3$  den Rest  $-C(O)-C(O)-$ , bedeutet.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, dass für die Einführung der Schutzgruppe Boc die Verbindung der allgemeinen Formel (II) Boc-Anhydrid oder Boc-Carbamat oder eine analoge Verbindung verwendet, worin der tert.-Butylrest ersetzt ist durch tert.-Amyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.



10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-9, dadurch gekennzeichnet, dass man in Schritt (B) ein Palladiumsalz verwendet wird, welches ausgewählt ist aus der Gruppe enthaltend  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{dppe})_2$ , [ $\text{dppe}$  = bis-(1,2-biphenyl-phosphino)ethan],  $\text{Pd}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  und/oder  $\text{Pd}(\text{dppe})(\text{OAc})_2$ ,  $\pi$ -Allyl-Pd-Komplexe, vorzugsweise  $\pi$ -Allyl-Pd-chlorid Dimer.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-10, dadurch gekennzeichnet, dass man in Schritt (C) die eingeführten Schutzgruppen durch Behandlung mit einer geeigneten Säure, vorzugsweise durch Behandlung mit Ameisensäure, Essigsäure und/oder Trifluoressigsäure, vorzugsweise mit Trifluoressigsäure, entfernt.





R gegebenfalls substituiertes, lineares oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkenyl; Phenyl oder Benzyl; einen Rest -OR<sub>1</sub>, oder ein Rest -NHR<sub>1</sub>, oder ein Rest -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> Methyl, Ethyl oder Propyl; oder

-NR<sub>2</sub> einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring,





R<sub>3</sub> Trialkylsilyl, oder zusammen mit R<sub>4</sub> den Rest -C(O)-C(O)- und R<sub>4</sub> Alkyloxycarbonyl, oder Trialkylsilyl, oder zusammen mit R<sub>3</sub> den Rest -C(O)-C(O)-, bedeuten,

- 5 (B) die erhaltene Verbindung in Gegenwart (i) eines Palladiumsalzes, und in Gegenwart von (ii) gegebenenfalls substituiertem Benzochinon, Allylmethylcarbonat, Allyl-ethylcarbonat und/oder Allylpropylcarbonat, umgesetzt, und  
(C) die Schutzgruppen R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> entfernt.